

# Pharmacokinetics and dosing of antibiotics in neonates

Citation for published version (APA):

Pullen, J. (2007). *Pharmacokinetics and dosing of antibiotics in neonates*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20070426jp>

## Document status and date:

Published: 01/01/2007

## DOI:

[10.26481/dis.20070426jp](https://doi.org/10.26481/dis.20070426jp)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

**S**

## Introduction

This thesis focuses on the pharmacokinetics and dosing of amoxicillin, flucloxacillin, and rifampicin in newborn infants. These antibiotics are used in the treatment of neonatal sepsis. Neonatal sepsis is a blood bacterial infection in neonates. Antibiotic therapy has to be started immediately in case of suspected neonatal sepsis, since neonatal sepsis is one of the most important causes of neonatal mortality. For safe and effective antibiotic therapy, knowledge of the pharmacokinetic characteristics of the antibiotic is required. Pharmacokinetics describes how drugs are absorbed, distributed, metabolized, and excreted by the body. Pharmacokinetics of drugs in neonates differ from those in adults, since physiologic processes that influence absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs are immature in the newborn infant. Therefore, a simple reduction of the adult dose may not be adequate to determine a safe and effective neonatal dose. The studies described in this thesis have been accomplished to establish the population pharmacokinetic parameters of amoxicillin, flucloxacillin, and rifampicin in neonates, in order to improve the safety and efficacy of these antibiotics in the neonatal period.

## Chapter 2

This chapter describes the development and validation of the reversed-phase high-performance liquid chromatographic assays for the determination of amoxicillin, flucloxacillin, and rifampicin concentrations in neonatal plasma. These assays have been based on methods for adults and were made suitable for neonates by using smaller plasma volumes and smaller amounts of reagents. Because only small plasma volumes (20-40  $\mu$ L) are required for analysis, the assays are highly suitable for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies in (preterm) neonates. They have successfully been applied to the studies described in Chapters 3, 4, 5, 6, and 7.

## Chapter 3 and 4

In Chapter 3 and 4, the population pharmacokinetic parameters of amoxicillin, established in 150 neonates with (suspected) early-onset sepsis (postnatal age  $\leq 9$  days) and in 32 older infants (postnatal age  $> 9$  days), are presented. Amoxicillin is an aminopenicillin and is frequently used in combination with gentamicin in the treatment of early-onset neonatal sepsis and infectious diseases in older infants, for example necrotizing enterocolitis. Amoxicillin concentrations were determined in surplus plasma samples from routine gentamicin assays. These plasma concentrations were used to establish the population pharmacokinetic parameters. Mean total body clearance was  $0.096 \text{ L kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , mean elimination half-life was 5.2 hours, and mean volume of distribution was  $0.65 \text{ L/kg}$  in neonates aged  $\leq 9$  days. However, in newborn infants aged  $> 9$  days mean total body clearance was higher ( $0.18 \text{ L kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) and mean elimination half-life was shorter (3.0 hours). Mean volume of distribution was approximately the same ( $0.66 \text{ L/kg}$ ). In both studies, high correlations were found between amoxicillin clearance and gestational age, plasma creatinine concentration, and gentamicin clearance. Moreover, in newborn infants aged  $> 9$  days a very high correlation was found between amoxicillin clearance and postconceptional age (gestational age + postnatal age).

New dosage regimens were based on the pharmacokinetic characteristics of amoxicillin in combination with the surrogate marker  $T > \text{MIC}$ , the time the non-protein-bound (free) concentration remains above the minimum inhibitory concentration of the micro-organism. The

T>MIC of amoxicillin should be at least 40% in neonates. The toxic limit selected was 140 mg/L, based on few case reports in adults. For neonates with (suspected) early-onset sepsis, we recommend a lower dose than currently used (20 mg/kg per 8 hours), since currently used dosage regimens might result in toxic plasma concentrations. Because of the higher amoxicillin clearance, we recommend a higher dose for older infants (40 mg/kg per 8 hours).

## Chapter 5 and 6

Chapter 5 presents the population pharmacokinetic parameters of flucloxacillin, an isoxazoly penicillin frequently used in combination with gentamicin in the treatment of late-onset neonatal sepsis. Flucloxacillin concentrations were determined in surplus plasma samples from routine gentamicin assays. Mean total body clearance was  $0.18 \text{ L kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , mean elimination half-life was 2.6 hours, and mean volume of distribution was  $0.54 \text{ L/kg}$  in 55 neonates with (suspected) late-onset sepsis.

Dosing of flucloxacillin should be based on the pharmacokinetic characteristics of flucloxacillin in combination with the T>MIC of the non-protein-bound (free) flucloxacillin concentration. Therefore, knowledge of the plasma protein binding of flucloxacillin is essential. Since flucloxacillin protein binding has been investigated in only small populations of neonates, we studied the protein binding in a large population of 56 neonates. Therefore, surplus plasma samples from routine gentamicin assays of each neonate were collected and combined to obtain a sufficiently large sample for analysis. Ultrafiltration was used to separate free flucloxacillin from protein-bound flucloxacillin. Mean flucloxacillin protein binding was 74.5% with a high variability among the neonates (34.3%-89.7%). For effective treatment with flucloxacillin, this variability should be taken into account. Due to this variability, a dosing schedule suitable for the whole population could not be formulated. Individualized dosing, based on free flucloxacillin concentrations, might help to optimize treatment of late-onset neonatal sepsis with flucloxacillin, but is probably not a realistic option because of practical obstacles. The high correlation between flucloxacillin protein binding and plasma albumin concentration suggests that plasma albumin measurement might be helpful to predict flucloxacillin protein binding in neonates.

## Chapter 7

In Chapter 7, plasma concentrations and pharmacokinetic parameters of rifampicin after intravenous administration in 21 neonates are presented. Rifampicin is frequently used in combination with vancomycin in the treatment of persistent staphylococcal infections in neonates. Concentrations of rifampicin and its main active metabolite 25-O-desacetyl rifampicin were determined in surplus plasma samples from routine vancomycin assays. Mean total body clearance was  $0.28 \text{ L kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , mean elimination half-life was 4.9 hours, and mean volume of distribution was  $1.84 \text{ L/kg}$ . Rifampicin clearance was highly correlated with plasma creatinine concentration and gentamicin clearance during a preceding gentamicin treatment. Therefore, rifampicin seems to be eliminated by both renal and metabolic pathways in neonates. Plasma concentrations of rifampicin and 25-O-desacetyl rifampicin were also determined after two weeks of rifampicin therapy in 8 neonates. In all neonates, rifampicin clearance was increased, probably because of induction of its own metabolism. Because of the relatively small population studied and lack of information about protein binding and pharma-

codynamics of rifampicin, maintenance of conventional dosage policy is advised at this moment.

## **Chapter 8**

Chapter 8 describes a preliminary study of the applicability of artificial neural networks (ANN) for the prediction of gentamicin clearance in neonates. Artificial neural networks can be used to model complex non-linear relationships between input and output data. In this study, a neural network was used to model the relationship between gentamicin clearance and several covariates, including gestational age, postnatal age, and plasma creatinine concentration, and to predict gentamicin clearance in 320 neonates. The predictive performance of the neural network was compared with that of multiple linear regression analysis. Linear regression predictions were significantly less biased and more precise than ANN predictions. Therefore, artificial neural networks seem to be less useful for simple linear relationships between input and output data.

## **Chapter 9**

In this chapter, the pharmacokinetic results and the consequences for dosing are reviewed. Important challenges for future studies include prospective validation of the amoxicillin dosage regimens, evaluation of the predictive performance of plasma albumin for flucloxacillin protein binding, establishment of the pharmacokinetic parameters of rifampicin in a larger population of neonates, investigation of the extent and variability of rifampicin protein binding in neonates, and in particular study of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships.

## Samenvatting

**S**

## Inleiding

Dit proefschrift richt zich op de farmacokinetiek en dosering van amoxicilline, flucloxacilline en rifampicine bij pasgeboren. Deze antibiotica worden gebruikt bij de behandeling van neonatale sepsis. Neonatale sepsis is bloedvergiftiging (een infectie in de bloedbaan) bij neonaten. Aangezien neonatale sepsis één van de belangrijkste doodsoorzaken is bij neonaten, moet antibioticatherapie onmiddellijk gestart worden bij verdenking op neonatale sepsis. Voor een veilige en effectieve antibioticatherapie moet men kennis hebben van de farmacokinetische karakteristieken van het antibioticum. De farmacokinetiek beschrijft de wijze waarop geneesmiddelen door het lichaam worden geabsorbeerd, verdeeld, gemetaboliseerd en uitgescheiden. De farmacokinetiek van geneesmiddelen bij neonaten verschilt van die bij volwassenen vanwege de onrijpheid van de fysiologische processen die de absorptie, de distributie, het metabolisme en de uitscheiding van geneesmiddelen beïnvloeden. Een eenvoudige verlaging van de dosis voor volwassenen is daarom niet voldoende om te komen tot een veilige en effectieve dosis voor neonaten. De onderzoeken in dit proefschrift zijn uitgevoerd om de populatie farmacokinetische parameters van amoxicilline, flucloxacilline en rifampicine bij neonaten vast te stellen en zo de veiligheid en effectiviteit van deze antibiotica in de neonatale periode te vergroten.

## Hoofdstuk 2

Dit hoofdstuk beschrijft de ontwikkeling en validatie van de zogenaamde reversed-phase hoge druk vloeistofchromatografische bepalingen, waarmee de concentraties van amoxicilline, flucloxacilline en rifampicine in het bloedplasma (bloedvloeistof zonder de bloedcellen) van pasgeborenen kunnen worden gemeten. Deze bepalingen zijn gebaseerd op methoden voor volwassenen en zijn geschikt gemaakt voor neonaten door gebruik te maken van kleinere hoeveelheden plasma en reageermiddelen. De bepalingen zijn zeer geschikt voor therapeutisch drug monitoring (bloedspiegelbepalingen) en farmacokinetische onderzoeken bij (premature) pasgeborenen, aangezien slechts kleine hoeveelheden plasma (20-40 µl) nodig zijn. Ze zijn met succes toegepast in de onderzoeken beschreven in Hoofdstuk 3 tot en met 7.

## Hoofdstuk 3 en 4

In Hoofdstuk 3 en 4 worden de populatie farmacokinetische parameters van amoxicilline, die zijn vastgesteld bij 150 neonaten met (verdenking op) early-onset sepsis (postnatale leeftijd  $\leq 9$  dagen) en bij 32 oudere pasgeborenen (postnatale leeftijd  $> 9$  dagen), gepresenteerd. Amoxicilline is een aminopenicilline en wordt regelmatig gebruikt in combinatie met gentamicine bij de behandeling van early-onset neonatale sepsis en infecties bij oudere pasgeborenen, bijvoorbeeld necrotiserende enterocolitis. De concentraties van amoxicilline werden bepaald in plasma dat resteerde na routine bepalingen van gentamicine. Met behulp van deze plasmaconcentraties werden de populatie farmacokinetische parameters vastgesteld. Bij neonaten  $\leq 9$  dagen bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring  $0,096 \text{ l kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , de gemiddelde halfwaardetijd 5,2 uur en het gemiddeld verdelingsvolume  $0,65 \text{ l/kg}$ . Echter, bij pasgeborenen  $> 9$  dagen was de gemiddelde totale lichaamsklaring hoger ( $0,18 \text{ l kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) en de gemiddelde halfwaardetijd korter (3,0 uur). Het gemiddelde verdelingsvolume was ongeveer hetzelfde ( $0,66 \text{ l/kg}$ ). In beide studies werd een sterke correlatie gevonden tussen de amoxicilline klaring en de zwangerschapleeftijd, de plasmaconcentratie van creatinine en de

gentamicine klaring. Daarnaast werd er bij pasgeborenen > 9 dagen een heel sterke correlatie gevonden tussen de amoxicilline klaring en de postconceptionele leeftijd (zwangerschapsleeftijd + postnatale leeftijd).

Nieuwe doseerschema's werden gebaseerd op de farmacokinetische karakteristieken van amoxicillin in combinatie met de surrogaat marker T>MRC, de tijd dat de niet aan eiwit gebonden (vrije) concentratie de minimaal remmende concentratie van het micro-organisme overschrijdt. De T>MRC van amoxicilline moet bij neonaten ten minste 40% zijn. Als toxische grens werd 140 mg/l gekozen, gebaseerd op enkele case reports bij volwassenen. Voor neonaten met (verdenking op) early-onset sepsis adviseren wij een lagere dosis dan momenteel wordt gebruikt (20 mg/kg per 8 uur), aangezien de huidige doseerschema's zouden kunnen leiden tot toxische plasmaconcentraties. Voor oudere pasgeborenen adviseren wij een hogere dosis (40 mg/kg per 8 uur) in verband met de hogere amoxicilline klaring.

## Hoofdstuk 5 en 6

Hoofdstuk 5 presenteert de populatie farmacokinetische parameters van flucloxacilline, een isoxazolyl penicilline, dat regelmatig gebruikt wordt in combinatie met gentamicine bij de behandeling van late-onset neonatale sepsis. De concentraties van flucloxacilline werden bepaald in plasma dat resteerde na routine bepalingen van gentamicine. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg  $0,18 \text{ l/kg}^{-1}\text{h}^{-1}$ , de gemiddelde halfwaardetijd 2,6 uur en het gemiddelde verdelingsvolume  $0,54 \text{ l/kg}$  bij 55 neonaten met (verdenking op) late-onset sepsis.

De dosering van flucloxacilline moet gebaseerd worden op de farmacokinetische karakteristieken van flucloxacilline in combinatie met de T>MRC van de niet aan eiwit gebonden (vrije) flucloxacilline concentratie. Het is daarom van essentieel belang dat men op de hoogte is van de eiwitbinding van flucloxacilline in het plasma. Aangezien de eiwitbinding van flucloxacilline alleen in kleine groepen neonaten is onderzocht, bestudeerden wij de eiwitbinding in een grote populatie van 56 neonaten. Daartoe werd van elke neonaat al het plasma dat resteerde na routine bepalingen van gentamicine verzameld en samengevoegd om zo voldoende plasma te verkrijgen voor de analyse. Met behulp van ultrafiltratie werd de vrije flucloxacilline concentratie gescheiden van de aan eiwit gebonden flucloxacilline concentratie. De gemiddelde eiwitbinding van flucloxacilline was 74,5% met een grote variabiliteit tussen de neonaten (34,3%-89,7%). Voor een effectieve behandeling met flucloxacilline moet men rekening houden met deze variabiliteit. Vanwege deze variabiliteit was het niet mogelijk een geschikt doseerschema te vinden voor de gehele populatie. Individuele dosering, gebaseerd op de vrije flucloxacilline concentraties, zou kunnen bijdragen aan het optimaliseren van de behandeling van late-onset neonatale sepsis met flucloxacilline, maar is waarschijnlijk geen realistische optie aangezien er praktische belemmeringen zijn. De sterke correlatie tussen de eiwitbinding van flucloxacilline en de plasmaconcentratie van albumine wijst erop dat het meten van het plasma albumine nuttig zou kunnen zijn bij het voorspellen van de eiwitbinding van flucloxacilline bij neonaten.

S

## Hoofdstuk 7

In Hoofdstuk 7 worden de plasmaconcentraties en de farmacokinetische parameters van rifampicine na intraveneuze toediening bij 21 neonaten gepresenteerd. Rifampicine wordt bij neonaten regelmatig gebruikt in combinatie met vancomycine bij de behandeling van aanhoudende stafylokokken infecties. De concentraties van rifampicine en de belangrijkste ac-



tieve metaboliet 25-O-desacetyl-rifampicine werden bepaald in plasma dat resteerde na routine bepalingen van vancomycine. De gemiddelde totale lichaamsklaring bedroeg  $0,28 \text{ l kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , de gemiddelde halfwaardetijd 4,9 uur en het gemiddelde verdelingsvolume  $1,84 \text{ l/kg}$ . De rifampicine klaring was sterk gecorreleerd met de plasmaconcentratie van creatinine en met de gentamicine klaring tijdens een voorafgaande gentamicine behandeling. Rifampicine schijnt bij neonaten dus zowel renaal als metabool te worden geëlimineerd. De plasmaconcentraties van rifampicine en 25-O-desacetyl-rifampicine werden bij 8 neonaten ook bepaald na twee weken therapie met rifampicin. Bij al deze neonaten was de rifampicine klaring toenomen, waarschijnlijk doordat rifampicine het eigen metabolisme induceert. Op dit moment adviseren wij het huidige doseerbeleid te handhaven, aangezien wij slechts een relatief kleine populatie hebben onderzocht en omdat er tot nu toe weinig bekend is over de eiwitbinding en de farmacodynamiek van rifampicine.

## Hoofdstuk 8

Hoofdstuk 8 beschrijft een inleidend onderzoek naar de toepasbaarheid van kunstmatige neurale netwerken bij de voorspelling van de gentamicine klaring bij neonaten. Kunstmatige neurale netwerken kunnen worden gebruikt om complexe, niet-lineaire verbanden tussen input en output gegevens te modelleren. In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een neuraal netwerk om het verband tussen de gentamicine klaring en enkele co-variabelen, waaronder de zwangerschapsleeftijd, de postnatale leeftijd en de plasmaconcentratie van creatinine, te modelleren en de gentamicine klaring bij 320 neonaten te voorspellen. De voorspelbaarheid van het neurale netwerk werd vergeleken met die van meervoudige lineaire regressie analyse. De voorspellingen van lineaire regressie hadden een kleinere systematische fout en een grotere precisie dan de voorspellingen van het neurale netwerk. Kunstmatige neurale netwerken schijnen dus minder bruikbaar te zijn voor eenvoudige lineaire verbanden tussen input en output gegevens.

## Hoofdstuk 9

In dit hoofdstuk worden de farmacokinetische resultaten en de gevolgen voor de dosering bediscussieerd. Belangrijke uitdagingen voor toekomstig onderzoek zijn: prospectieve validatie van de doseerschema's van amoxicilline, evaluatie van de voorspelbaarheid van plasma albumine voor de eiwitbinding van flucloxacilline, vaststelling van de farmacokinetische parameters van rifampicine bij een grotere populatie van neonaten, onderzoek naar de grootte en variabiliteit van de eiwitbinding van rifampicine bij neonaten en in het bijzonder bestudering van de farmacokinetische-farmacodynamische relaties.